Münster i/W. 1934. 16/62

Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. H. Freund

Ueber die Wirkung der Antipyretika auf den Phosphatstoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

Vorgelegt von
Karl Robert Hösterey, Zahnarzt
aus Solingen-Gräfrath

1933

Druckausführung Franz Grube, Werne a. d. Lippe

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. P. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Ueber die Wirkung der Antipyretika auf den Phosphatstoffwechsel

Während früher der Versuch gemacht wurde, bei den Antipyreticis zentralwirkende Gruppen von denen abzutrennen, bei denen peripher Wärmebildung oder Wärmeabgabe beeinflußt werden, kann heute als erwiesen gelten, daß grundsätzliche Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Antipyretika nicht bestehen. Die Verschiedenheiten der Entfieberung hängen vielmehr von der Art des Fiebers und der Reaktion des einzelnen fiebernden Organismus ab. Im allgemeinen besteht demnach heute Uebereinstimmung in der Annahme einer gleichartigen Beeinflussung des fiebernden Wärmezentrums. Durch neuere Arbeiten ist dagegen die Möglichkeit einer direkten Wirkung auf den Gewebsstoffwechsel gegeben.

In einigen Arbeiten aus dem hiesigen Institut unter Haarmann konnte der Nachweis erbracht werden, daß auch hier grundsätzliche Unterschiede im Angriffspunkt zwischen den einzelnen Antipyreticis nicht bestehen.

Einwirkungen der Antipyretika auf den Kohlenhydratstoffwechsel lassen sich bereits in der anaeroben Phase des Kohlenhydratabbaues [1]) nachweisen, in welcher der Zucker in oxydable Spaltprodukte überführt wird. Auf Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden.

Ein weiterer Angriffspunkt der Antipyretika sind weiterhin die Dehydrierungsvorgänge, [2]) die nach der heute allgemein vertretenen Anschauung vorbereitende Reaktionen für die eigentlichen Oxydationen sind. Die Dehydrierungen werden durch die Antipyretika verlangsamt. Das gilt jedoch nicht allgemein für alle Fiebermittel und Dehydrierungen, da einzelne Dehydrasen in ihrer Wirkung angeregt sein können.

---

[1]) Schreiber: Inaugural-Dissertation Münster 1933 (in Vorbereitung).

[2]) Weisse: Inaugural-Dissertation Münster 1933.

Fernerhin zeigte es sich, daß alle Antipyretika den Sauerstoffverbrauch des Gewebes [3]) herabsetzen, mithin die Wärmebildung direkt an den Stoffwechselstätten hemmen. Die Konzentrationen, die dazu erforderlich sind, sind rein rechnerisch von einer Größenordnung, wie sie bei therapeutischer Dosierung im Körper auftreten können. In aequimolekularen Mengen sind die einzelnen Antipyretika ungefähr gleichstark wirksam.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Untersuchungen über die Fermentbeeinflussung durch die Antipyretika auf den Phosphatstoffwechsel ausgedehnt werden. Untersucht wurde das Vermögen verschiedener Organe aus einigen Phosphorsäureestern, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure, Phosphorsäure abzuspalten, ferner anorganisches Phosphat unter Bildung von Phosphorsäureestern zum Verschwinden zu bringen.

Die Versuchsmethodik war die im hiesigen Institut übliche. [4]) Sie brauch deshalb nicht näher beschrieben zu werden. Dauer der Versuche drei Stunden. Temperatur 38 ° C.

[3]) Mandewirth: Inaugural-Dissertation Münster 1933.
[4]) Meinnert: Inaugural-Dissertation Münster 1933.

Versuchsserie I.

Als Versuchsmaterial für die Versuche der folgenden Versuchsserie diente die Skelettmuskulatur von Kaninchen und Hund. Untersucht wurde die Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat unter der Einwirkung der Vertreter der vier Antipyretikagruppen. Die Versuchsergebnisse sind aus den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

Aus den Versuchen geht hervor, daß der Einfluß der Antipyretika auf die Gewebsphosphatasen im allgemeinen nur gering ist. Hinsichtlich der Wirkungsstärke und der Wirkungsrichtung ergeben die einzelnen Antipyretika erhebliche Unterschiede. Gewebe von artgleichen und artverschiedenen Tieren verhalten sich prinzipiell gleich, die graduellen Unterschiede dagegen sind z. T. ganz beträchtlich.

Von der Hexosediphosphatase läßt sich sagen, daß sie durch starke Verdünnungen der Antipyretika angeregt wird. Die Phosphatausbeute nimmt mit ansteigender Dosierung ab und schlägt von einer gewissen Konzentration in eine Hemmung gegenüber dem Kontrollversuch um. Dieser Indifferenzpunkt, d. h. die Konzentration, bei der keine Einwirkung feststellbar ist, ist von Tier zu Tier verschieden. Bei höheren Konzentrationen wird die Phosphatabspaltung gehemmt. Dieser hemmende Einfluß auf die Hexosediphosphatase tritt in allen Fällen auf, mit Ausnahme beim Antipyrin in Versuch 1 mit Hundemuskulatur. Die Höhe der prozentualen Hemmung gegenüber dem Kontrollversuch ist jedoch nicht sehr groß.

Das Phenazetin nimmt den anderen Antipyreticis gegenüber eine Sonderstellung insofern ein, als es die Hydrolyse des Hexosediphosphats bei keiner Konzentration beschleunigt, sondern, wenn auch nur unwesentlich, hemmt. Das Maximum der Hemmung liegt bei den stärkeren Verdünnungen.

Die Glyzerinphosphatase des Muskels weicht in ihrem Verhalten den Giften gegenüber in einigen Punkten wesentlich von der Hexosediphosphatase ab. Das gilt besonders für die Salizylsäurewirkung. Während die Hexosediphosphatase in starken Verdünnungen durch Salizylat in ihrer Wirksamkeit angeregt und mit zunehmender Konzentration gehemmt wird, verhält sich die Glyzerinphosphatase genau umgekehrt. Hier liegt das Maximum der Hemmung bei der stärkeren Verdünnung. In höheren Giftkonzentrationen — Maximum bei 10^{-3} m — ist die Glyzerinphosphatase stark aktiviert. In der höchsten von uns

angewandten Konzentration von 10^{-2} m fällt die Phosphatabspaltung stark ab, sie ist aber nur in Versuch 2 dem Kontrollversuch gegenüber vermindert.

Die Antipyrin- und Chininwirkung auf die Glyzerinphosphatase entspricht der Hexosediphosphatase.

Die Phenazetinwirkung auf die Glyzerinphosphatase ist unsicher. Es kommen leichte Hemmungen und leichte Steigerungen bei verschiedenen Tieren zur Beobachtung. Gesetzmäßigkeiten lassen sich nicht feststellen.

Tabelle 1. Muskel: Hexosediphosphat.

Versuch 1: Hund. Versuch 2: Kaninchen.

Versuchsanordnung		mg % P		mg % P-Abspaltung		% P-Abspaltung		
		1	2	1	2	1	2	Mittel
direkter Versuch		136	102	—	—	—	—	—
Nullversuch		168	120	—			—	—
Kontrollversuch		286	224	118	104	100	100	100
Na-salizyl.	1.10^{-7} m	308	228	140	108	119	104	112
	1.10^{-6} m	308	224	140	104	119	100	110
	1.10^{-5} m	308	216	140	96	119	92	106
	1.10^{-4} m	292	216	124	96	105	92	99
	1.10^{-3} m	288	212	120	92	102	88	95
	1.10^{-2} m	284	208	116	88	98	84	91
Antipyrin	1.10^{-7} m	320	224	152	104	129	100	115
	1.10^{-6} m	320	228	152	108	129	104	117
	1.10^{-5} m	312	228	144	108	122	104	113
	$1\ 10^{-4}$ m	308	220	140	100	119	96	108
	1.10^{-3} m	308	220	140	100	119	96	107
	1.10^{-2} m	304	216	136	96	116	92	104
Chinin	1.10^{-7} m	300	244	132	124	112	119	115
	1.10^{-6} m	292	224	124	104	105	100	103
	1.10^{-5} m	292	220	124	100	105	96	100
	1.10^{-4} m	288	216	120	96	102	92	97
	1.10^{-3} m	284	216	116	96	98	92	95
	1.10^{-2} m	276	212	108	92	92	88	90
Phenacetin	1.10^{-7} m	280	216	112	96	95	92	94
	1.10^{-6} m	284	212	116	92	98	88	93
	1.10^{-5} m	284	216	116	96	98	92	95
	1.10^{-4} m	288	216	120	96	102	92	97
	1.10^{-3} m	292	220	124	100	105	96	100

Tabelle 2. Muskel: Glyzerinphosphat.
Versuch: Hund.

Versuchsanordnung		mg % P		mg % P-Abspaltung		% P-Abspaltung		
		1	2	1	2	1	2	Mittel
direkter Versuch		132	118	—	—	—	—	—
Nullversuch		140	124	—	—	—	—	—
Kontrollversuch		172	142	32	18	100	100	100
Na-salizyl.	1.10-7 m	164	138	24	14	75	78	77
	1.10-6 m	168	140	28	16	87	89	88
	1.10-5 m	176	140	36	16	112	89	100
	1.10-4 m	188	144	48	20	150	111	131
	1.10-3 m	192	148	52	24	262	133	148
	1 10-2 m	180	136	40	12	175	67	96
Antipyrin	1.10-7 m	188	146	48	22	150	122	136
	1.10-6 m	184	148	44	24	138	133	135
	1.10-5 m	180	140	40	16	125	89	107
	1.10-4 m	176	140	36	16	112	89	101
	1.10-3 m	168	136	28	14	87	78	83
	1.10-2 m	168	136	28	12	87	67	77
Chinin	1.10-7 m	180	146	40	22	125	122	124
	1.10-6 m	176	146	36	22	112	122	117
	1.10-5 m	176	146	36	22	112	122	117
	1.10-4 m	176	140	36	16	112	89	101
	1.10-3 m	172	138	32	14	100	78	89
	1.10-2 m	168	136	28	12	87	67	77
Phenacetin	1.10-7 m	180	140	40	16	125	89	102
	1.10-6 m	172	136	32	12	100	67	85
	1.10-5 m	176	136	36	12	112	67	90
	1.10-4 m	176	138	36	14	112	78	95
	1.10-3 m	180	140	40	16	125	89	102

Versuchsserie II.

Die Niere verfügt, wie allgemein bekannt, über einen höheren Phosphatasegehalt als der Skelettmuskel. Das gilt besonders für die Glyzerinphosphatase. Während im Muskel die Menge der aus Glyzerinphosphorsäure abgespaltenen Phosphorsäure ungefähr $^1/_5$ bis $^1/_4$ der aus der Hexosediphosphorsäure abgespaltenen Phosphorsäure ausmacht, ist dieser Anteil bei der Niere erheblich größer. Er beträgt 50—100 % der aus Hexosediphosphat freiwerdenden Phosphorsäure.

In den Tabellen 3 und 4 wiedergegebenen Versuche gelten der Frage, ob die Phosphatasen von verschiedenen Organen — in unserem Falle von Skelettmuskulatur und Niere — sich Giften gegenüber gleich verhalten. Je nach der Reaktion auf Gifte kann man über die Gleichartigkeit oder Verschiedenheit von fermentativen Vorgängen Aussagen machen. Sind die Fermentreaktionen in verschiedenen Organen gleich, dann müssen sie auch Giften gegenüber gleich reagieren.

Vergleicht man die Hexosediphosphatversuche mit Skelettmuskulatur und Niere miteinander, so ersieht man, daß die Wirkungsrichtung der Antipyretika bei diesen Organen nicht in jedem Falle gleich ist. Das gilt besonders für die Chininwirkung. Das Chinin steigert bei Skelettmuskeln in starken Verdünnungen die Zerlegung der Hexosediphosphorsäure und hemmt sie in starken Konzentrationen. Bei der Niere ist die Wirkungsrichtung umgekehrt, d. h. stärkste Förderungswirkung finden wir bei höheren Gaben. Unter der Salizylsäurewirkung sind die Wirkungskurven gleich: zunehmende Hemmung mit Ansteigen der Konzentration. Beim Antipyrin haben wir die geringste Phosphatabspaltung bei mittleren Konzentrationen 1.10^{-4} m. Stärkere und schwächere Verdünnungen wirken bei der Niere beschleunigend, beim Muskel höhere Konzentrationen dagegen verschlechternd. Das Phenazetin schädigt die Hexosediphosphatase der Niere im Gegensatz zum Muskel bei keiner Konzentration. Wie beim Muskel sind auch bei der Niere die Ausschläge in der Phosphatabspaltung nur mäßig.

Die gleiche antagonistische Ansprechbarkeit auf Chinin wie bei der Hexosediphosphatase finden wir auch für die Glyzerinphosphatase der Niere und des Muskels: Maximum der Hemmung bei der Niere in den stärksten Verdünnungen, beim Muskel in den stärksten Konzentrationen; stärkste Steigerung der Phosphatabspaltung bei der Niere in hohen Konzentrationen, beim Muskel dagegen

Tabelle 3. Niere: Hexosediphosphat.

Versuch 1: Hund. Versuch 2: Rind.

Versuchsanordnung		mg % P		mg % P-Abspaltung		% P-Abspaltung		
		1	2	1	2	1	2	Mittel
direkter Versuch		32	60	—	—	—	—	—
Nullversuch		73	88	—	—	—	—	—
Kontrollversuch		256	222	183	134	100	100	100
Na-salizyl.	1.10^{-7} m	280	220	207	132	113	98	106
	1.10^{-6} m	268	232	195	144	106	107	107
	1.10^{-5} m	264	224	191	136	104	101	103
	1.10^{-4} m	264	220	191	132	104	98	101
	1.10^{-3} m	264	208	191	120	104	90	97
	1.10^{-2} m	256	208	183	120	100	90	95
Antipyrin	1.10^{-7} m	272	244	199	156	109	116	113
	1.10^{-6} m	268	240	195	153	106	113	110
	1.10^{-5} m	260	224	187	136	102	101	102
	1.10^{-4} m	264	220	191	132	106	98	101
	1.10^{-3} m	268	232	195	144	104	107	107
	1.10^{-2} m	264	228	191	140	104	104	104
Chinin	1.10^{-7} m	260	228	187	140	102	104	103
	1.10^{-6} m	260	232	187	144	102	107	105
	1.10^{-5} m	268	236	195	148	106	110	108
	1.10^{-4} m	268	240	195	152	106	113	110
	1.10^{-3} m	272	240	199	152	109	113	111
	1.10^{-2} m	276	248	203	160	111	119	115
Phenacetin	1.10^{-7} m	264	224	191	136	104	101	103
	1.10^{-6} m	268	228	195	140	106	104	105
	1.10^{-5} m	272	236	199	148	109	110	110
	1.10^{-4} m	272	236	199	148	109	110	110
	1.10^{-3} m	272	236	199	148	109	110	110

Tabelle 4. Niere: Glyzerinphosphat.

Versuch 1: Hund. Versuch 2: Rind.

Versuchsanordnung		1	2	1	2	1	2	Mittel
direkter Versuch		40	50	—	—	—	—	—
Nullversuch		64	80	—	—	—	—	—
Kontrollversuch		126	162	62	92	100	100	100
Na-salizyl.	1.10^{-7} m	136	180	72	100	116	109	113
	1.10^{-6} m	120	172	56	92	90	100	95
	1.10^{-5} m	112	164	48	84	77	91	84
	1.10^{-4} m	124	148	60	68	97	74	86
	1.10^{-3} m	130	168	66	88	106	96	101
	1.10^{-2} m	134	176	70	96	113	105	109
Antipyrin	1.10^{-7} m	130	176	66	96	106	105	106
	1.10^{-6} m	128	168	64	88	103	96	100
	1.10^{-5} m	128	164	64	84	103	91	97
	1.10^{-4} m	126	156	62	76	100	83	92
	1.10^{-3} m	122	152	58	72	93	78	84
	1.10^{-2} m	118	144	54	64	87	70	79
Chinin	1.10^{-7} m	112	160	56	80	90	87	89
	1.10^{-6} m	116	168	52	88	84	96	90
	1.10^{-5} m	124	176	60	96	97	105	101
	1.10^{-4} m	126	180	62	100	100	108	104
	1.10^{-3} m	128	184	64	104	103	113	108
	1.10^{-2} m	136	192	72	112	116	122	119
Phenacetin	1.10^{-7} m	124	168	60	88	97	96	97
	1.10^{-6} m	126	172	62	92	100	100	100
	1.10^{-5} m	120	160	56	80	90	87	89
	1.10^{-4} m	120	160	56	80	90	87	89
	1.10^{-3} m	126	168	62	88	100	96	98

bei den schwächsten Konzentrationen. Dieses unterschiedliche Verhalten der Organphosphatasen einem Gifte gegenüber spricht dafür, daß der Mechanismus der Spaltung in den einzelnen Organen verschieden sein muß. In welcher Weise z. B. Hexosediphosphorsäure zerlegt wird, wissen wir nicht. Bekanntlich entstehen bei der Spaltung der Hexosediphosphorsäure im Skelettmuskel unter anaeroben Bedingungen die entsprechenden Mengen Milchsäure, nicht aber in der Niere und anderen Organen.

Im allgemeinen ist der Einfluß der Antipyretika auf die Phosphatasen der Niere nur gering. Man kann daraus folgern, daß die Phosphatasen, die beim Kohlenhydratabbau wirksam sind, indem die Zucker über die Phosphorsäureester abgebaut werden, durch die Antipyretika nur wenig in ihrer Wirksamkeit beeinträchtigt werden. Giftwirkung der Antipyretika auf den Kohlenhydratabbau sind daher an anderen Stellen des Kohlenhydratabbaus zu suchen.

Versuchsserie III.

Bei den Versuchen der letzten Versuchsserie wurde der Einfluß der Antipyretika auf die Gewebsphosphatesen geprüft. Aufgabe der Phosphatesen ist, den beim Glykogenabbau entstehenden Zucker in Hexosephosphorsäureester umzuwandeln, die dann durch Gewebsphosphatasen unter Bildung von einfacheren Verbindungen und unter Freiwerden von anorganischem Phosphat zerlegt werden. Fluoridzusatz hindert die Aufspaltung der gebildeten Phosphorsäureester.

Die Versuchsergebnisse sind aus den Tabellen 5a und 5b zu ersehen.

Wie aus den Versuchen hervorgeht, ist der Einfluß auf die Phosphatveresterung bei den Antipyreticis im Muskelgewebe von verschiedenen Tieren nicht einheitlich. Die Phosphatveresterung kann angeregt oder auch verzögert sein. Letzteres ist in Versuch 3 bei allen Antipyreticis der Fall, in Versuch 1 dagegen nur bei der Salizylsäure. Hier regen vor allem das Chinin und Phenazetin die Phosphatveresterungsreaktion an, das Chinin mit ansteigender Konzentration, das Phenazetin mit ansteigender Verdünnung. Worauf das zu beziehen ist, wissen wir nicht. Es sei daran erinnert, daß Esterbildung und Esterspaltung immer gleichzeitig vor sich gehen, je nach dem Ueberwiegen der einen oder anderen Reaktion wird anorganisches Phosphat frei oder in Form von Hexosephosphatestern abgefangen.

Tabelle 5a, Muskel: Fluorid — Phosphat.

Versuch 1: Kaninchen. Versuch 2 und 3: Hund.

Versuchsanordnung		mg % P			mg % P verestert		
		1	2	3	1	2	3
direkt		120	152	156	—	—	—
direkt (Phosphat)		320	352	356	—	—	—
Nullversuch		136	168	174	—	—	—
Kontrollversuch		260	272	272	60	80	84
Na-salizyl.	1.10^{-7} m	264	268	288	56	84	68
	1.10^{-6} m	264	264	288	56	88	68
	1.10^{-5} m	268	264	292	52	88	64
	1.10^{-4} m	268	264	300	52	88	56
	1.10^{-3} m	264	264	292	56	88	64
	1.10^{-2} m	264	268	288	56	84	68
Antipyrin	1.10^{-7} m	244	280	304	76	72	52
	1.10^{-6} m	248	276	296	72	76	60
	1.10^{-5} m	264	248	304	56	104	52
	1.10^{-4} m	256	280	292	64	72	64
	1.10^{-3} m	248	272	288	72	80	68
	1.10^{-2} m	240	268	288	80	92	68
Chinin	1.10^{-7} m	248	268	312	72	84	44
	1.10^{-6} m	248	260	292	72	92	64
	1.10^{-5} m	240	276	292	80	76	64
	1.10^{-4} m	236	272	280	84	80	76
	1.10^{-3} m	232	264	272	88	88	84
	1.10^{-2} m	224	260	268	96	92	88
Phenacetin	1.10^{-7} m	228	272	292	92	80	64
	1.10^{-6} m	232	276	296	88	76	60
	1.10^{-5} m	240	280	292	80	72	64
	1.10^{-4} m	240	280	292	80	72	64
	1.10^{-3} m	240	276	292	80	76	64

Tabelle 5b. Muskel: Fluorid — Phosphat.

Versuchsanordnung		% P-Veresterung gegenüber Kontrollversuch		
		1	2	3
Kontrollversuch		100	100	100
Na-salizyl.	1.10^{-7} m	93	105	81
	1.10^{-6} m	93	110	81
	1.10^{-5} m	87	110	76
	1.10^{-4} m	87	110	67
	1.10^{-3} m	93	110	76
	1.10^{-2} m	93	105	81
Antipyrin	1.10^{-7} m	127	90	62
	1.10^{-6} m	120	95	72
	1.10^{-5} m	93	130	62
	1.10^{-4} m	107	90	76
	1.10^{-3} m	120	100	81
	1.10^{-2} m	134	115	81
Chinin	1.10^{-7} m	120	105	52
	1.10^{-6} m	120	115	76
	1.10^{-5} m	134	95	76
	1.10^{-4} m	140	100	90
	1.10^{-3} m	146	110	100
	1.10^{-2} m	160	115	105
Phenacetin	1.10^{-7} m	153	100	76
	1.10^{-6} m	146	95	72
	1.10^{-5} m	134	90	76
	1.10^{-4} m	134	90	76
	1.10^{-3} m	134	95	76

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß einiger der wichtigsten Antipyretika, Natrium salizylat, Antipyrin, Chinin und Phenazetin auf die Bildung der Kohlenhydratphosphorsäureester und die Spaltung von Phosphorsäureestern und zwar von Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat durch tierische Gewebe geprüft. Im Großen und Ganzen ist die Einwirkung der Antipyretika auf den Phosphatstoffwechsel nur gering. Die einzelnen Antipyretika wirken nicht einheitlich. Die Hexosediphosphatase und Glyzerinphosphatase verhalten sich den Giften gegenüber oft antagonistisch in ihrer Wirkungsrichtung. Im allgemeinen beschleunigen die Antipyretika in starken Verdünnungen die Spaltung der Phosphorsäureester und hemmen sie in hohen Konzentrationen. Eine Ausnahme macht das Chinin bei der Glyzerinphosphatase und Hexosediphosphatase der Niere, ferner die Salizylsäure bei Glyzerinphosphatase.

Lebenslauf.

Am 7. 2. 1909 wurde ich, Karl Robert Hösterey, zu Solingen-Gräfrath geboren. Nach dreieinhalbjährigem Besuch der Volksschule kam ich auf das Ohligs-Walder-Realgymnasium zu Solingen-Ohligs, das ich 1929 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Herbst 1929 begann ich das zahnärztliche Studium zunächst in Bonn und Greifswald; studierte dann weiter in Münster, wo ich 1931 das Physikum und im Mai 1933 das Staatsexamen bestand.